

50

Int. Cl. 2:

C 07 J 1/00

59 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

C 07 J 21/00



DE 27 57 157 A 1

10

# Offenlegungsschrift 27 57 157

20

Aktenzeichen: P 27 57 157.9-42

22

Anmeldetag: 19. 12. 77

24

Offenlegungstag: 21. 6. 79

30

Unionspriorität:

32 33 31

54

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von 16 $\alpha$ -alkylierten Steroiden

70

Anmelder: Schering AG, 1000 Berlin und 4619 Bergkamen

72

Erfinder: Neef, Günter, Dr.; Eder, Ulrich, Dr.; Haffer, Gregor, Dr.;  
Sauer, Gerhard, Dr.; Nickolson, Robert, Dr.; 1000 Berlin

Prüfungsantrag gem. § 28 b PatG ist gestellt

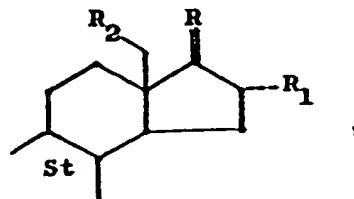
BEST AVAILABLE COPY

DE 27 57 157 A 1

2757157

Patentanspruch

Verfahren zur Herstellung von 16 $\alpha$ -alkylierten Steroiden  
der allgemeinen Formel

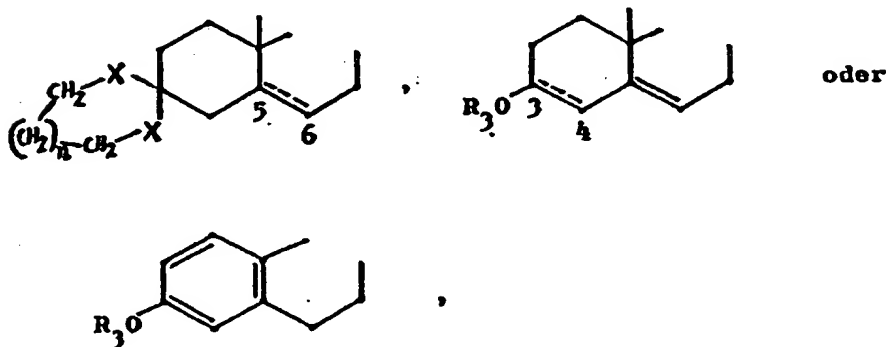


worin

R für Sauerstoff oder Wasserstoff und Hydroxy,

R<sub>1</sub> für einen gegebenenfalls substituierten Alkylrest mit  
bis zu 8 C-Atomen,

R<sub>2</sub> für Wasserstoff oder Methyl  
und St für



- 2 -

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Asmus · Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann  
Dr. Heinz Hanne · Karl Otto Mittelstentschold · Dr. Horst Witzel  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Edward v. Schwarzhoppe  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 80 HRB 280 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 00 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 1173-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7005 00, Bankleitzahl 100 400 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,  
Konto-Nr. 14-382, Bankleitzahl 100 202 00

34 PH W 357K

2757157

worin

X für Sauerstoff oder Schwefel,

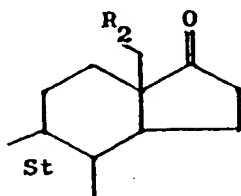
$C_3 \equiv C_4$  und  $C_5 \equiv C_6$  für eine CC-Einfach- oder  
CC-Doppelbindung,

n für 0 oder 1 und

$R_3$  für Methyl, Äthyl, Tetrahydropyranyl und Methoxy-  
methyl stehen,

dadurch gekennzeichnet,

daß man 17-Ketosteroide der allgemeinen Formel



worin  $R_2$  und St die oben angegebene Bedeutung haben,  
mit Dimethylhydrazin in Gegenwart eines wasserentziehenden  
Mittels, vorzugsweise o-Ameisensäuretrialkylester, in einem  
protischen oder aprotischen Lösungsmittel bei Temperaturen  
oberhalb Raumtemperatur umsetzt und das so erhaltene 17-  
Keto-N.N-dimethylhydrazon bei Temperaturen von  $-80^{\circ}\text{C}$  bis  
Raumtemperatur mit Alkalimetall-Basen in einem aprotischen  
Lösungsmittel, vorzugsweise Tetrahydrofuran, behandelt,  
anschließend mit einem Alkylhalogenid der Formel  $R_1\text{Y}$ ,

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Asmus - Dr. Christian Bruhn - Hans-Jürgen Hamann  
Dr. Heinz Haense - Karl Otto Mittelschweid - Dr. Horst Witzel  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Dordrecht  
Handelsregister: AG Charlottenburg 10 HRB 760 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commercialbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 470 63  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank AG, Berlin,  
Konto-Nr. 14-363, Bankleitzahl 100 202 00

2757157

worin  $R_1$  die oben angegebene Bedeutung hat und Y für Chlor, Brom oder Jod steht, reagieren läßt und das so erhaltene 16 $\alpha$ -Alkyl-17-Keto-N.N-dimethylhydrazon nach an sich bekannten Methoden in wässriger Phase spaltet und gegebenenfalls die in 3-Stellung befindliche Schutzgruppe abspaltet, wobei gegebenenfalls zuvor die 17-Ketogruppe zur Hydroxygruppe in an sich bekannter Weise reduziert wird.

909825/0552

2757157

Verfahren zur Herstellung von 16 $\alpha$ -alkylierten  
Steroiden

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Asmuth - Dr. Christian Bruhn - Hans-Jürgen Hamann  
Dr. Heinz Hanneke - Karl Otto Mittelstaedt - Dr. Horst Witzel  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 30 HRB 253 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 00 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 7000 00, Bankleitzahl 100 400 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,  
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

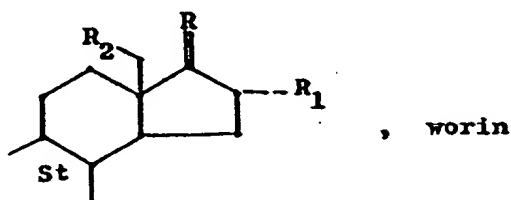
54 PM IV 3678

- 4 -  
5

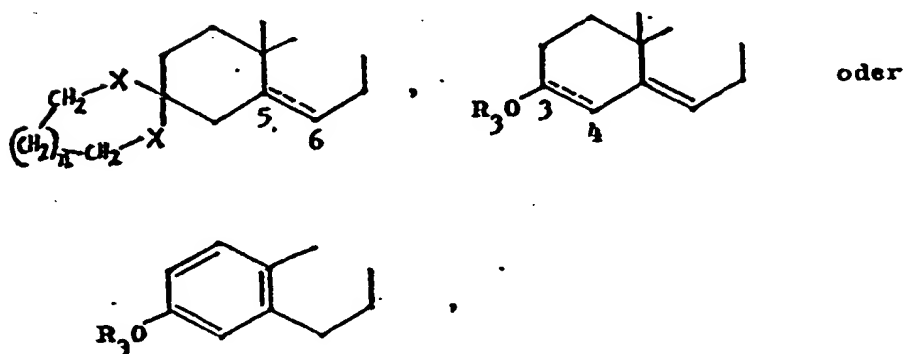
SCHERING AG  
Gewerblicher Rechtsschutz

2757157

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von  
16 $\alpha$ -alkylierten 17-Ketosteroiden der allgemeinen Formel



R für Sauerstoff oder Wasserstoff und Hydroxy,  
R<sub>1</sub> für einen gegebenenfalls substituierten Alkylrest mit  
bis zu 8 C-Atomen,  
R<sub>2</sub> für Wasserstoff oder Methyl  
und St für



- 5 -

909825/0552

Formeln-Nr.: 1485-2

Vorstand: Dr. Herbert Arnitz - Dr. Christian Bruhn - Hans-Jürgen Hansen  
Dr. Heinz Hanne - Karl Otto Mittelscheid - Dr. Horst Witzel  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppe  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 90 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 00 11.  
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 109 7008 00, Bankleitzahl 100 400 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 249/3008, Bankleitzahl 100 700 00  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,  
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

34 791 IV 35718

2757157

worin

X für Sauerstoff oder Schwefel,

$C_3 \text{---} C_4$  und  $C_5 \text{---} C_6$  für eine CC-Einfach- oder  
CC-Doppelbindung,

n für 0 oder 1 und

$R_3$  für Methyl, Äthyl, Tetrahydropyranyl und Methoxy-  
methyl stehen.

Bekannterweise ist die stereoselektive Synthese von 16 $\alpha$ -  
Alkylsteroiden durch direkte Alkylierung von 17-Ketoenolaten  
dadurch erschwert, daß das thermodynamische Gleichgewicht  
für Alkylsubstituenten weitgehend auf der Seite der 16 $\beta$ -  
Alkylderivate liegt (A. Dowers, P.G. Holton, E. Necoechea,  
and F.A. Kincl, Steroids 1961, 4057). Die Gewinnung der  
 $\alpha$ -Isomeren ist nur durch verlustreiche, fraktionierte Kristalli-  
sation oder Chromatographie möglich (DT 1 543 266). Zu-  
sätzlich tritt bei der basenkatalysierten Alkylierung von  
17-Ketoenolaten in erheblichem Umfang Dialkylierung auf.

Ein weiteres bekanntes Verfahren zur stereoselektiven Ein-  
führung von 16 $\alpha$ -Alkylsubstituenten setzt als Ausgangsmaterial  
16-Oxosteroide voraus, die als solche schwer zugänglich sind und  
deren Überführung in die entsprechenden 16 $\alpha$ -Alkyl-17-oxo-

- 6 -

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Asmus - Dr. Christian Bruhn - Hans-Jürgen Hamann  
Dr. Heinz Hanneke - Karl Otto Mittelstentschold - Dr. Horst Witzel  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg BJ HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 00 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-104, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/3003, Bankleitzahl 100 700 00  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,  
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

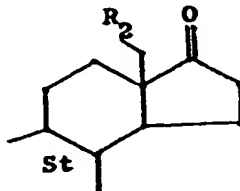
34 Pkt. 17 35718

2757157

steroide eine Reihe aufwendiger Stufen erfordert (z.B.: G. Goto, K. Yoshioka, K. Hiraga and T. Miki, Chem. Pharm. Bull. 25, 1295 (1977)).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein Verfahren zur selektiven Einführung einer 16 $\alpha$ -Alkylgruppe in 17-Ketosteroide der Androstan- und Östranreihe bereitzustellen.

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird dadurch gelöst, daß man 17-Ketosteroide der allgemeinen Formel



worin

R<sub>2</sub> und St die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Dimethylhydrazin in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, vorzugsweise o-Ameisensäuretrialkylester, in einem protischen oder aprotischen Lösungsmittel bei Temperaturen oberhalb Raumtemperatur umsetzt und das so erhaltene 17-Keto-N,N-dimethylhydrazon bei Temperaturen von -80 °C bis Raumtemperatur mit Alkalimetall-Basen in einem aprotischen Lösungsmittel, vorzugsweise Tetrahydrofuran, behandelt, anschließend mit einem Alkylhalogenid der Formel R<sub>1</sub>Y,

909825/0552

- 7 -

Vorstand: Dr. Herbert Amels - Dr. Christian Bruhs - Hans-Jürgen Hamann  
Dr. Heinz Hanneke - Karl Otto Middelton-Scheid - Dr. Horst Witzel  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 50 HRB 289 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7008 08, Bankleitzahl 100 400 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,  
Konto-Nr. 14-302, Bankleitzahl 100 202 00

34 PM W 3578



2757157

worin  $R_1$  die oben angegebene Bedeutung hat und Y für Chlor, Brom oder Jod steht, reagieren läßt und das so erhaltene 16 $\alpha$ -Alkyl-17-keto-N,N-dimethylhydrazon nach an sich bekannten Methoden in wässriger Phase spaltet und gegebenenfalls die in 3-Stellung befindliche Schutzgruppe abspaltet, wobei gegebenenfalls zuvor die 17-Ketogruppe zur Hydroxygruppe in an sich bekannter Weise reduziert wird.

Die erfindungsgemäß eingeführte Alkylgruppe  $R_1$  kann sowohl unsubstituiert als auch in an sich bekannter Weise substituiert sein. Unsubstituierte Alkylgruppen sind beispielsweise die Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl-, tert.-Butyl-, n-Pentylgruppe, 2-Methylbutyl-, 2.2-Dimethylbutyl- und die Hexylgruppe.

Substituierte Alkylgruppen können durch Arylgruppen wie z.B. durch Phenyl- oder Toly-, durch Alkoxy-, wie z.B. durch die Äthoxy-, Isopropoxy-, Methoxy-, Butoxy- oder Pentoxygruppe oder durch Mercapto wie Thiomethyl- oder Thioäthyl substituiert sein. Das unsubstituierte Alkyl kann auch ringgeschlossen sein, wie z.B. als Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe. Die Alkylgruppe  $R_1$  kann auch acylsubstituiert sein. Als Acyl kommen an sich alle Reste von physiologisch verträglichen Carbonsäuren infrage. Bevorzugt sind solche, die sich von Alkanoylsäuren mit 2-7 Kohlenstoffatomen ableiten, wie

- 8 -

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Asmus - Dr. Christian Bruhn - Hans-Jürgen Hamann  
Dr. Heinz Hanne - Karl Otto Mittelknecht - Dr. Horst Witzel  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Barchinon  
Handelsregister: AG Charlottenburg HRB 283 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 00 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,  
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

34 74 IV 3076

2757157

z.B. monobasische Alkanoylsäuren wie die Essig-, Propion-, Butter-, Isobutter-,  $\alpha$ -Äthylbutter-, Pivalin-, Valerian-, Isovalerian-,  $\alpha$ -Äthylvalerian-, Trimethylessig-, 2-Methylbutter- oder 3-Äthylbuttersäure, oder cyclische Säuren, vorzugsweise cycloaliphatische Säuren, wie die Cyclopropylidenessig-, Cyclohexylcarbon- oder Cyclohexylessigsäure oder auch carbocyclische Aryl- oder Aralkylsäuren wie die Benzoe, 2-, 3- oder 4-Methylbenzoesäure.

Geeignete Alkalimetall-Basen zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens sind beispielsweise n-Butyllithium, tert.-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Lithiumdiäthylamid, Natriumamid, Kaliumamid und Kalium-tert.butylat.

Die Methode zur Alkylierung von Ketonen über die Zwischenstufe des Hydrazons ist zwar an sich bekannt (E.J. Corey and D. Enders, Tetrahedron Lett. 1976, 11), jedoch lassen die publizierten Ergebnisse keinen Rückschluß auf die Stereochemie der Alkylierung von Fünfring-Ketonen, speziell von 17-Ketosteroiden, zu.

Die von Corey et al. beschriebenen Alkylierungsreaktionen von substituierten Cyclohexanonnen zeigen, daß der neue Alkylsubstituent axial eingeführt wird. Im Falle von 17-

909825/0552

- 9 -

Formular-Nr.: 1439-3

Vorstand: Dr. Herbert Asmus - Dr. Christian Bruhn - Hans-Jürgen Hamann  
Dr. Heinz Hönne - Karl Otto Mitschenscheid - Dr. Horst Witzel  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Edward v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Dargkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 53 HRB 283 u. AG Kamen HRB 6081

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 00 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7005 00, Bankleitzahl 100 400 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 281/3008, Bankleitzahl 100 700 00  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,  
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

34 81 IV 35718

2757157

Oxosteroiden wäre demzufolge die Alkylierung der quasi-axialen 16 $\beta$ -Position zu erwarten gewesen. Überraschenderweise wurde jedoch die nahezu ausschließliche Bildung der 16 $\alpha$ -Alkylderivate gefunden.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird so durchgeführt, daß man das 17-Ketosteroid zunächst in das 17-Keto-N.N-dimethylhydrazon überführt. Hierzu wird das 17-Ketosteroid in einem protischen oder aprotischen Lösungsmittel, dessen Siedepunkt zweckmäßigerweise über 60 °C liegen sollte, wie Methanol, Äthanol, Benzol, Toluol, Xylol, Hexamethylphosphortriamid, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran oder Acetonitril gelöst und in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie o-Ameisensäuretriäthylester, z.B. o-Ameisensäuretriäthylester, mit Dimethylhydrazin längere Zeit in der Wärme umgesetzt. Die Reaktion ist in der Wärme nach 2½ Stunden praktisch quantitativ abgelaufen.

Das so erhaltene 17-Keto-N.N-dimethylhydrazon wird anschliessend in einem aprotischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Diäthyläther, Dimethoxyäthan oder Hexamethylphosphortriamid oder Gemischen davon gelöst und langsam mit einer Alkalimetall-Base, wie z.B. Butyllithium, das

- 10 -

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Aamls - Dr. Christian Bach - Hans-Jürgen Hamann  
Dr. Heinz Hanse - Karl Otto Mitzelnscheid - Dr. Horst Witzel  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Barchinon  
Handelsregister: AG Charlottenburg 30 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 20 11  
Postcheck-Konto: Berlin-VZL 1175 101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 103 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 731/5070, Bankleitzahl 100 700 00  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank - Berlin,  
Konto-Nr. 11-362, Bankleitzahl 100 202 00

54 PH IV 35718

in einem inerten Lösungsmittel, wie Hexan gelöst ist, versetzt, wobei die Temperatur im Bereich zwischen  $-80^{\circ}\text{C}$  und  $+20^{\circ}\text{C}$  liegen sollte. Falls die benutzte Alkalimetallbase auch ohne Lösungsmittel benutzt werden kann, entfällt dieses Lösungsmittel im Reaktionsgemisch.

Zu diesem so vorbereiteten Reaktionsgemisch wird gleichfalls langsam das gewünschte Alkylhalogenid  $R_1Y$  gegeben, wobei die Alkylierung fast ausschließlich in 16 $\alpha$ -Stellung erfolgt.

Nach erfolgter Alkylierung wird das Hydrazone wieder gespalten. Hierzu wird das Hydrazone in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethoxyäthan, Hexamethylphosphortriamid, Aceton, Methanol, Äthanol oder Acetonitril, gelöst und mit einer wässrigen Lösung von Kupfer(II)-chlorid oder Natriumperjodat bei Raumtemperatur behandelt.

Die Schutzgruppe  $R_3$  kann entweder unter den Bedingungen abgespalten werden, die nicht zur Einstellung des thermodynamischen Gleichgewichts an C-16 führen können, oder die Abspaltung dieser Schutzgruppe erfolgt erst dann, wenn nach Reduktion des C-17-Ketons eine Isomerisierung am C-16 nicht mehr stattfinden kann. Im letzteren Fall ist die

909825/0552

- 11 -

Vorstand: Dr. Herbert Amle - Dr. Christian Bruhs - Hans-Jürgen Hamann  
Dr. Heinz Harwer - Karl Otto Mithalscheid - Dr. Horst Witzel  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 53 HRS 230 u. AG Kamen HRS 6061

Postanschrift: SCHERING AG - D-3 Berlin 65 - Postfach 65 00 11  
Postfach-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 104 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,  
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

54 01 W 3570

- XI -  
12

**SCHERING AG**  
Gewerblicher Rechtsschutz

2757157

Entfernung der Schutzgruppe nach bekannten Verfahren ohne weiteres möglich.

Die Reduktion der 17-Ketogruppe erfolgt nach an sich bekannten Methoden. Gut geeignet ist die Reduktion mit komplexen Metallhydriden, wie Natriumborhydrid, in Methanol oder einem anderen protischen Lösungsmittel und Lithiumaluminiumhydrid in einem Äther wie Tetrahydrofuran oder Dioxan.

Soll eine gegebenenfalls vorhandene Tetrahydropyranylgruppe abgespalten werden, so erwärmt man das Tetrahydropyranyl-17-keto-16 $\alpha$ -alkylsteroid kurzfristig über Raumtemperatur in einem Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, in Gegenwart von Wasser und Kupfer(II)-chlorid. Die Abspaltung ist bei ca. 50 °C bereits nach wenigen Stunden vollständig, ohne daß dabei eine Isomerisierung des 16-Substituenten beobachtet wird.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist zwar auch ein mehrstufiges Verfahren, jedoch liefert es im Verhältnis zu den bekannten Verfahren wesentlich höhere Gesamtausbeuten an dem gewünschten 16 $\alpha$ -Alkylsteroid. Die Stereoselektivität der erfindungsgemäßen Reaktion beträgt 94-96 %,

- 12 -

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Asmle - Dr. Christian Bruhn - Hans-Jürgen Hamann  
Dr. Heinz Hanke - Karl Otto Mittelhenscheid - Dr. Horst Witzel  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Darghassen  
Handelsregister: AG Charlottenburg BG HRS 223 u. AG Kamen HRS 0051

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 00 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-102, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7026 08, Bankleitzahl 100 400 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,  
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

34 74 14 3578

- 12 -  
43

**SCHERING AG**  
Gewerblicher Rechtsschutz

2757157

Das erfindungsgemäße Verfahren hat weiterhin den Vorteil,  
daß es von leicht zugänglichen 17-Ketosteroiden ausgeht.

Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen sind ent-  
weder selbst pharmakologisch wirksam oder dienen als  
Zwischenprodukte zur Herstellung von bekannten Wirkstoffen.

Die nachfolgenden Beispiele sollen das erfindungsgemäße  
Verfahren erläutern.

- 13 -

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Asmus - Dr. Christian Bruhe - Hans-Jürgen Hamann  
Dr. Heinz Hanneke - Karl Otto Mittelstaedt - Dr. Horst Witzel  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzhoppe  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 50 HRB 220 u. AG Kamen HRB 0061

Postbeschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 85 - Postfach 65 03 11  
Postbank-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commercialbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 700 00, Bankleitzahl 100 400 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 201/2008, Bankleitzahl 100 700 10  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,  
Konto-Nr. 14-382, Bankleitzahl 100 202 00

54 74 17 2070

2757157

Beispiel 1

- a) Eine Lösung von 20 g 3 $\beta$ -Äthoxy-5-androsten-17-on in 400 ml Äthanol, 60 ml Dimethylhydrazin und 12 ml ortho-Ameisensäuretriäthylester wird 30 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man in ca. 2 l Wasser, extrahiert mit Essigester, wäscht die Essigesterextrakte mit gesättigter Kochsalzlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Der ölige Rückstand wird aus Acetonitril kristallisiert. Man erhält 21,0 g 3 $\beta$ -Äthoxy-5-androsten-17-on-N.N-dimethylhydrazon vom Schmelzpunkt 97-98 °C.
- b) Eine Lösung von 5 g 3 $\beta$ -Äthoxy-5-androsten-17-on-N.N-dimethylhydrazon in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran wird bei 0 °C tropfenweise mit 13 ml einer 15%igen Lösung von n-Butyllithium in Hexan versetzt. Nach Zugabe rührt man 60 Minuten bei 0 °C, tropft anschließend 1,3 ml Methyljodid bei 0 °C dazu und rührt weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung gießt man in gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung und extrahiert mit Essigester. Das Rohprodukt wird aus Acetonitril kristallisiert. Man erhält 5,0 g 3 $\beta$ -Äthoxy-16 $\alpha$ -methyl-5-androsten-17-on-N.N-dimethylhydrazon vom Schmelzpunkt 124,5-125,5 °C.

909825/0552

- 14 -  
15

SCHERING AG  
Gewerblicher Rechtsschutz

2757157

- c) Eine Lösung von 1,4 g 3 $\beta$ -Äthoxy-16 $\alpha$ -methyl-5-androsten-17-on-N.N-dimethylhydrazon in 63 ml Tetrahydrofuran und 12 ml Wasser wird mit einer Lösung von 1,48 g Kupfer(II)-chlorid in 19 ml Wasser versetzt und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gießt man in Wasser, extrahiert mit Essigester, wäscht die Essigesterextrakte mit gesättigter Kochsalz-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt am Rotationsverdampfer ein. Nach Kristallisation aus Diisopropyläther erhält man 1,25 g 3 $\beta$ -Äthoxy-16 $\alpha$ -methyl-5-androsten-17-on vom Schmelzpunkt 83-84 °C.

#### Beispiel 2

- a) Unter den Bedingungen des Beispiels 1a) erhält man aus 20 g 3 $\beta$ -Tetrahydropyran-2-yloxy-5-androsten-17-on 20,5 g eines Isomerengemisches von 16 $\alpha$ -Methyl-3 $\beta$ -tetrahydropyran-2-yloxy-5-androsten-17-on-N.N-dimethylhydrazons mit den Schmelzpunkten 127-128 und 143-146 °C.

- b) Unter den Bedingungen des Beispiels 1b) erhält man aus 5 g des zuvor erhaltenen Hydrazons mit Methyljodid 4,95 g 16 $\alpha$ -Methyl-3 $\beta$ -tetrahydropyran-2-yloxy-5-androsten-17-on-N.N-dimethylhydrazon vom Schmelzpunkt 159-161 °C.

nachträglich  
geändert

- 15 -

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Asmus · Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann  
Dr. Heinz Hanneke · Karl Otto Mitzelbacher · Dr. Horst Witzel  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Edward v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 10 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 60 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commercialbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 7055 00, Bankleitzahl 100 400 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 201/202, Bankleitzahl 100 703 00  
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,  
Konto-Nr. 14-352, Bankleitzahl 100 202 00

34 P4 17 3578



- 15 -  
16

2757157

- c) Unter den Bedingungen des Beispiels 1c) erhält man aus 3,0 g des zuvor erhaltenen Hydrazons 2,4 g 16 $\alpha$ -Methyl-3 $\beta$ -tetrahydropyran-2-yloxy-5-androsten-17-on vom Schmelzpunkt 176-177 °C.

nachträglich  
geändert

Beispiel 3

3 g 16 $\alpha$ -Methyl-3 $\beta$ -tetrahydropyran-2-yloxy-5-androsten-17-on-  
N.N.-dimethylhydrazon  
werden in 30 ml Tetrahydrofuran und 16 ml Wasser gelöst und nach Zugabe von 5 g Kupfer(II)-chlorid 4 Stunden bei 50 °C gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 2,1 g 3 $\beta$ -Hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-5-androsten-17-on vom Schmelzpunkt 137-139 °C.

Beispiel 4

- a) Unter den Bedingungen des Beispiels 1a) erhält man aus 5 g Östron-3-methyläther nach Kristallisation aus Acetonitril 5,6 g 3-Methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17-on-N.N-dimethylhydrazon vom Schmelzpunkt 85-86 °C.
- b) Eine Lösung von 20,4 g 3-Methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17-on-N.N-dimethylhydrazon in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran wird unter den Bedingungen des Beispiels 1b) metalliert und mit 9,2 ml Bromäthan umgesetzt. Man erhält

- 16 -

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Asmus - Dr. Christian Bruhe - Hans-Jürgen Hamann  
Dr. Heinz Hanne - Karl Otto Mittelscheid - Dr. Moritz Witzel  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Edward v. Schwarzhopfen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bielefeld  
Handelsregister: AG Charlottenburg SA HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 00 11  
Kontokorrent-Konto: Berlin-West 1173-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commercialbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 7005 00, Bankleitzahl 100 400 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/228, Bankleitzahl 100 700 00  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,  
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

34 PM W 3078

- 15 - 17

SCHERING AG  
Gewerblicher Rechtsschutz

2757157

20,2 g 16 $\alpha$ -Äthyl-3-methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17-on-  
N.N-dimethylhydrazon vom Schmelzpunkt 101-103 °C.

c) 20,2 g des zuvor erhaltenen 16 $\alpha$ -<sup>IV-1</sup>Äthylhydrazons wird unter  
den Bedingungen des Beispiels 1c) umgesetzt. Das so er-  
haltene Rohprodukt wird in Äthanol gelöst und mit Diiso-  
propyläther kristallisiert. Man erhält 16,0 g 16 $\alpha$ -  
Äthyl-3-methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17 $\beta$ -on als farbloses  
Öl.

UV:  $\epsilon_{280} = 2300$ .

#### Beispiel 5

16,0 g 16 $\alpha$ -Äthyl-3-methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17 $\beta$ -on  
werden in 200 ml Äthanol gelöst und tropfenweise mit einer  
Lösung von 2,1 g Natriumborhydrid in 100 ml 80 %iger  
wässrigem Äthanol unter Eiskühlung versetzt. Man rührt  
16 Stunden bei Raumtemperatur, versetzt anschliessend vor-  
sichtig mit 1n-Salzsäure, gießt in Wasser und extrahiert  
mit Essigester. Man erhält nach Kristallisation aus Diiso-  
propyläther 12,2 g 16 $\alpha$ -Äthyl-3-methoxy-1.3.5(10)-östra-  
trien-17 $\beta$ -ol vom Schmelzpunkt 75-76 °C.

- 17 -

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Amle - Dr. Christian Bruhn - Hans-Jürgen Hamann  
Dr. Heinz Harnack - Karl Otto Mittelstaedt - Dr. Horst Witzel  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzhopfen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Dornum  
Handelsregister: AG Charlottenburg 131118/210 u. AG Kamen HRD 0051

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11  
Postsparkonto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 103 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 700 00, Bankleitzahl 100 100 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/200, Bankleitzahl 100 700 00  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,  
Konto-Nr. 14-302, Bankleitzahl 100 212 00

34 11 17 30/10

Beispiel 6

2,0 g 16 $\alpha$ -Äthyl-3-methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17B-ol  
werden in 20 ml Methylenchlorid gelöst und unter Eiskühlung  
langsam mit 1,4 g Bortribromid versetzt. Man rührt 3 Stunden  
unter Eiskühlung, gießt anschließend in gesättigte Natrium-  
hydrogencarbonat-Lösung und extrahiert mit Essigester. Nach  
Kristallisation aus Aceton erhält man 1,4 g 16 $\alpha$ -Äthyl-  
1.3.5(10)-östratrien-3.17B-diol vom Schmelzpunkt  
195-196 °C.

Beispiel 7

- a) Unter den Bedingungen des Beispiels 1b) werden 5 g 3-  
Methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17-on-N.N-dimethylhydrazon  
mit 2-Drompropan umgesetzt. Man erhält 4,9 g 16 $\alpha$ -  
Isopropyl-3-methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17-on-N.N-  
dimethylhydrazon vom Schmelzpunkt 106-106,5 °C  
(Acetonitril).
- b) Analog Beispiel 1c) werden aus 4 g 16 $\alpha$ -Isopropyl-3-  
methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17-on-N.N-dimethylhydrazon  
3,8 g 16 $\alpha$ -Isopropyl-3-methoxy-1.3.5(10)-östratrien-  
17-on vom Schmelzpunkt 94-96 °C erhalten.

909825/0552

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**